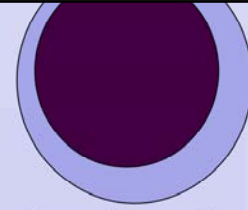


I linfociti B: Che cosa fanno?

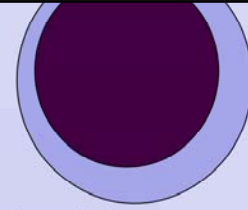


I linfociti B sono le cellule che, quando si trasformano in plasmacellule, producono gli anticorpi.

I linfociti B riconoscono le molecole estranee ed i microbi tramite gli anticorpi (immunoglobuline, Ig) che hanno sulla membrana

Ogni linfocita B ha circa centomila Ig sulla membrana. Tutte le Ig di un linfocita B reagiscono con lo stesso antigene

I linfociti B: Scheda tecnica

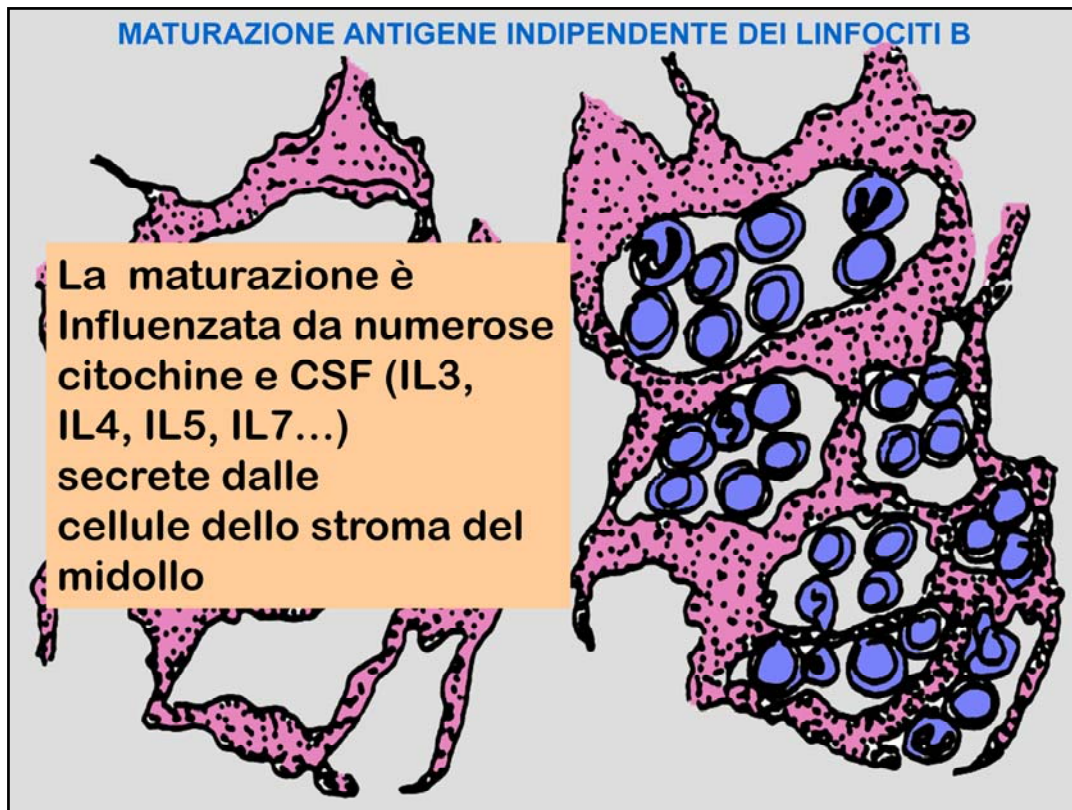


I linfociti B sono cellule che hanno sulla membrana sia il CD220 sia molte copie di Ig

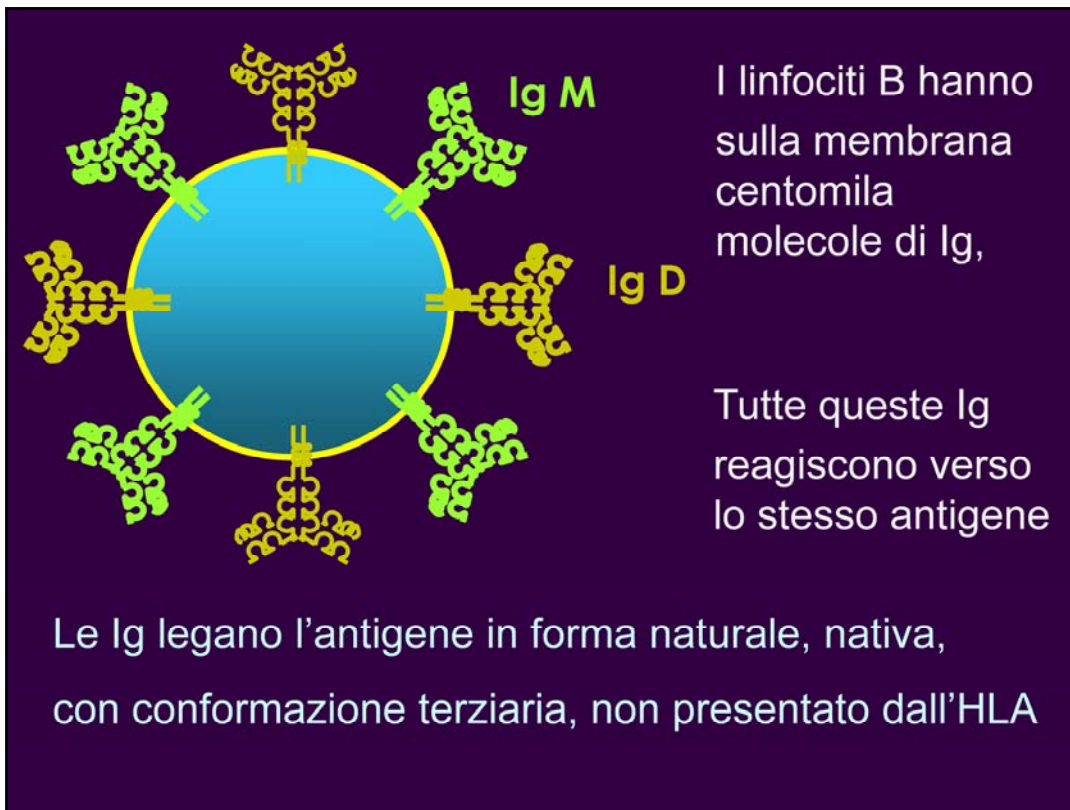
Ogni giorno produciamo 10 milioni di linfociti B vergini

Solo il 15% dei linfociti B si trova nel sangue, mentre la maggioranza rimane localizzata in particolari zone dei linfonodi, della milza, e del tessuto linfatico

Una volta attivati, i linfociti B vergini si trasformano in plasmacellule e producono gli anticorpi

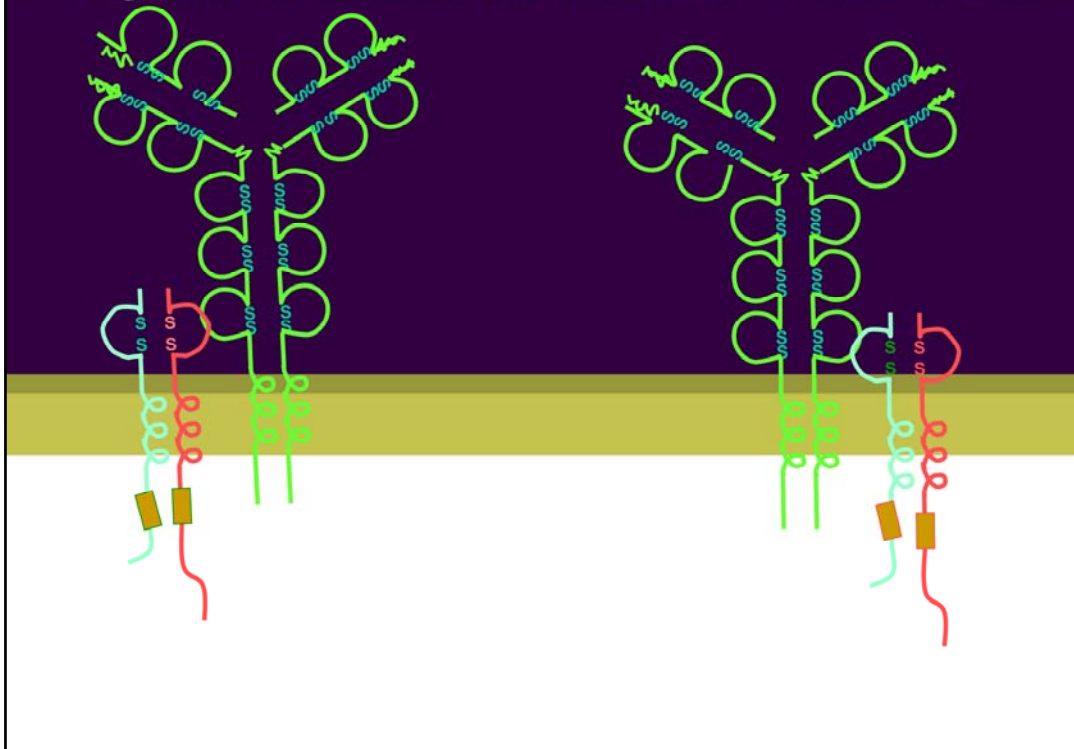


I linfociti B derivano da cellule progenitrici midollari. In seguito alla secrezione di numerose citochine prodotte dalle cellule dello stroma midollare, essi maturano e cioè producono ed espongono in membrana il recettore per l'antigene. In seguito a maturazione entrano nel circolo sanguigno e nei tessuti linfoidei periferici, quali linfonodi, milza, tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), ai bronchi (BALT) e all'intestino (GALT). Ogni giorno un individuo adulto produce circa 10 milioni di linfociti maturi B vergini, cioè linfociti che non hanno ancora incontrato l'antigene e che per questo non si sono ancora attivati. L'interazione con l'antigene e la conseguente attivazione del linfocita B, avviene negli organi linfoidei secondari, dove i linfociti B si trasformano in plasmacellule e cominciano a produrre gli anticorpi specifici per quell'antigene. Inoltre, i linfociti B, una volta legato l'antigene presentano i peptidi derivati da quest'ultimo ai linfociti T che quindi vengono attivati.

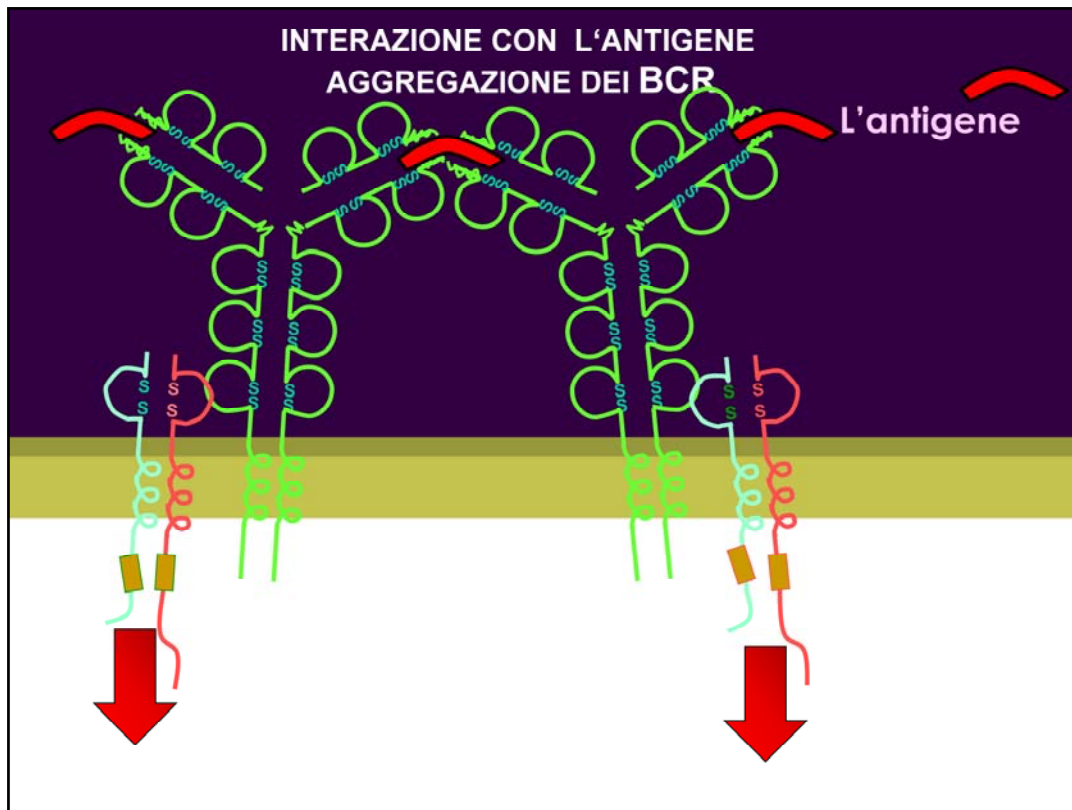


Il recettore per l'antigene dei linfociti B o BCR, è un anticorpo ancorato alla membrana plasmatica. Ogni linfocita B maturo, esprime sulla membrana plasmatica moltissime (centomila) copie di un recettore con lo stesso sito di legame per l'antigene. Quindi ogni linfocita B può riconoscere un solo antigene. Il BCR riconosce l'antigene in forma nativa e non complessato all'interno delle tasche delle glicoproteine del complesso maggiore di istocompatibilità.

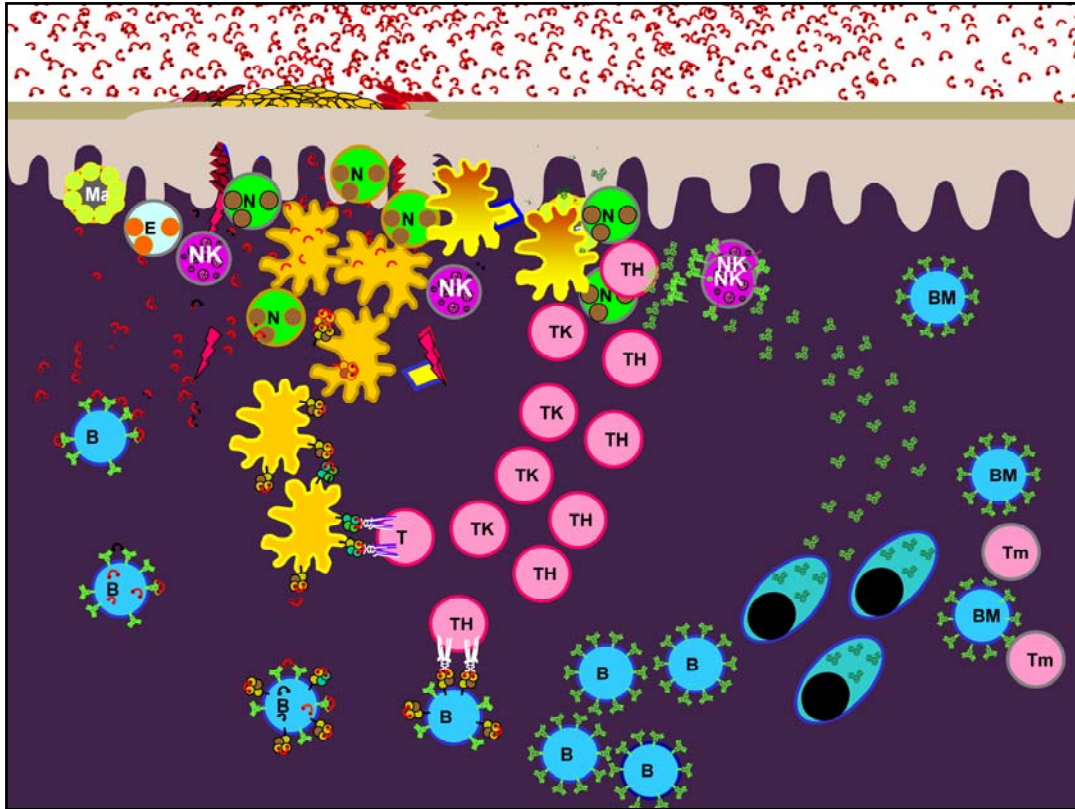
Le Ig sulla membrane dei infociti iB formano il BCR



L'unica differenza tra gli anticorpi secreti e quelli di membrana è la presenza all'estremità carbossiterminale della catena pesante di una sequenza addizionale di ventisei aminoacidi idrofobici e di un numero variabile di aminoacidi con caratteristiche basiche. Gli aminoacidi idrofobici formano un'alfa elica che è localizzata all'interno del doppio strato fosfolipidico della membrana plasmatica, mentre quelli basiche sono localizzati all'interno del citoplasma, dove svolgono la funzione di ancoraggio, legandosi ai residui carichi dei fosfolipidi di membrana. Il BCR è una molecola in grado di legare l'antigene ma non in grado da solo di trasdurre il segnale, ovvero di innescare quella cascata di eventi intracitoplasmatici che portano all'attivazione o allo spegnimento di geni responsabili dei fenomeni di attivazione conseguenti al legame del recettore del linfocita B con l'antigene. La funzione di trasduzione del segnale viene effettuata da altre due molecole transmembrana chiamate Ig-alfa ed Ig-beta. Ciascun BCR è associato, in modo non covalente, ad un eterodimero Ig-alfa ed Ig-beta; l'insieme di queste proteine prende il nome di complesso recettoriale delle cellule B.



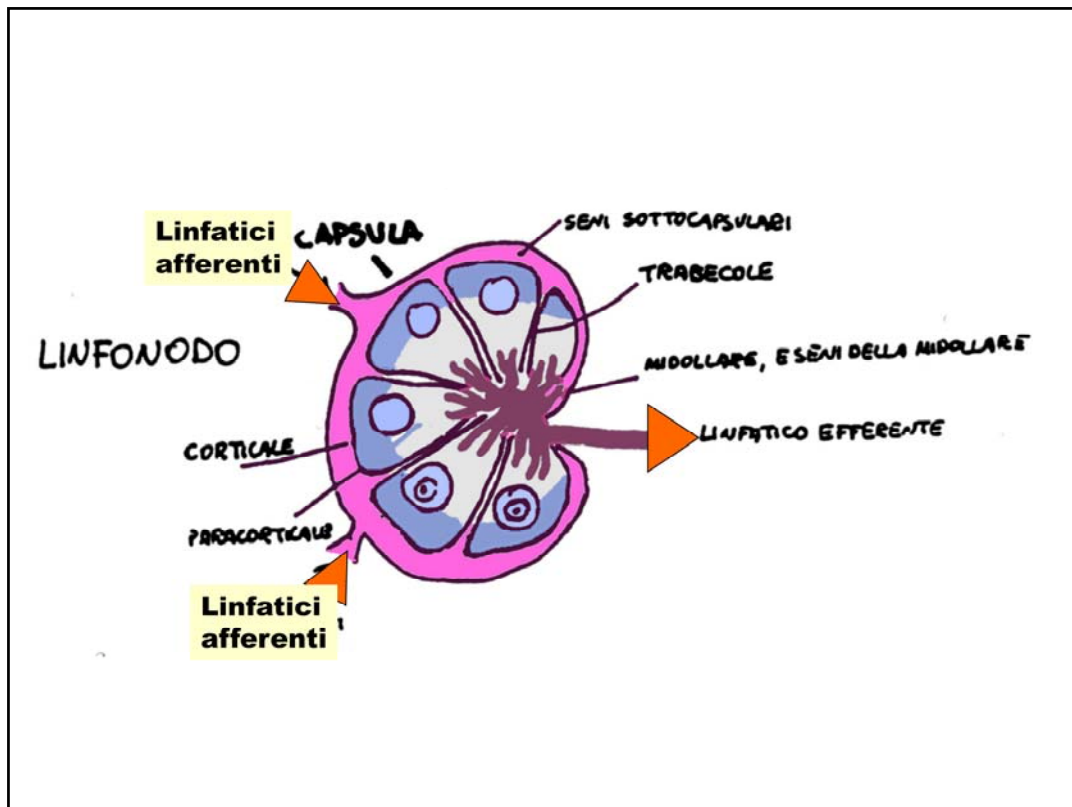
In questo schema si vede che le Ig di membrana di un linfocita B interagiscono con un antigene (in rosso). Il legame dell'anticorpo con l'antigene determina un cambiamento strutturale della regione intracitoplasmatica dell'immunoglobulina: questo cambiamento porta a sua volta all'attivazione delle proteine Ig-alfa ed Ig-beta che trasducono il segnale di attivazione al nucleo. Ma non basta. Le Ig che hanno interagito con un i linfociti B vengono portate dentro il citoplasma in un vacuolo di fagocitosi e si portano dietro l'antigene. L'antigene, arrivato nel citoplasma in un vacuolo di fagocitosi viene progressivamente digerito e si associa alle molecole HLA-II, come abbiamo già visto. In questo modo i linfociti B una volta legato l'antigene presentano i peptidi derivati da quest'ultimo ai linfociti T che quindi vengono attivati.



In questo schema si vede che le Ig di membrana di un linfocita B interagiscono con un antigene (in rosso). I linfociti B che hanno legato l'antigene lo internalizzano, lo digeriscono e ne presentano i peptidi sulle proprie molecole HLA-II.

I peptidi dell'antigene associati alle molecole HLA-II vengono riconosciuti dai linfociti T helper, che interagendo con le molecole HLA-II + peptide, secernendo citochine che forniscono ai linfociti B altri segnali di attivazione. Il sommarsi dei segnali dati dalle Ig del BCR coi segnali dati dai linfociti T helper attiva i linfociti B.

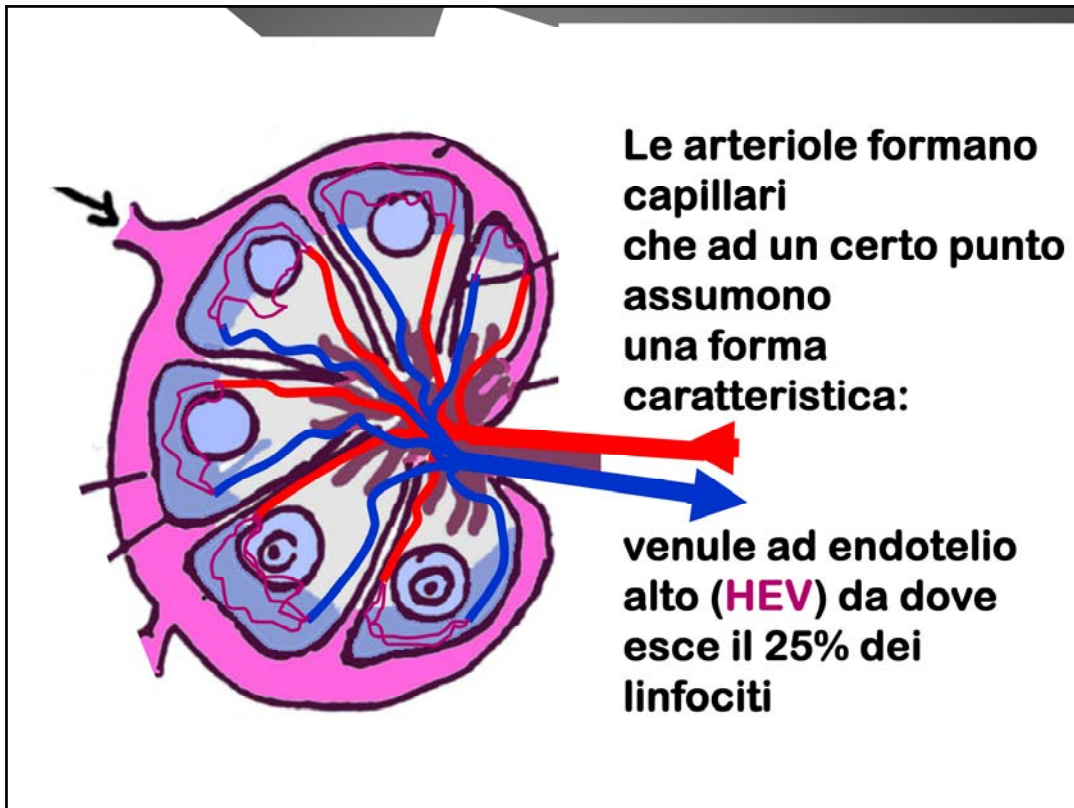
I linfociti B attivati si moltiplicano dando origine ad un clone di cellule figlie tutte uguali. Alcune di queste si trasformano in plasmacellule che produrranno grandi quantità di anticorpi che reagiscono contro lo stesso antigene riconosciuto dal BCR del linfociti B attivato. Altre cellule invece, si trasformano in linfociti B di memoria che persistono per vari anni nell'organismo.



Nella maggior parte dei casi, tutte queste reazioni avvengono negli organi linfatici, quali la milza ed i linfonodi. In genere, l'antigene viene trasportato dalla linfa ai linfonodi tramite il sistema linfatico, dove viene riconosciuto dai linfociti B e dai linfociti T.

Che cosa sono i linfonodi e come sono fatti?

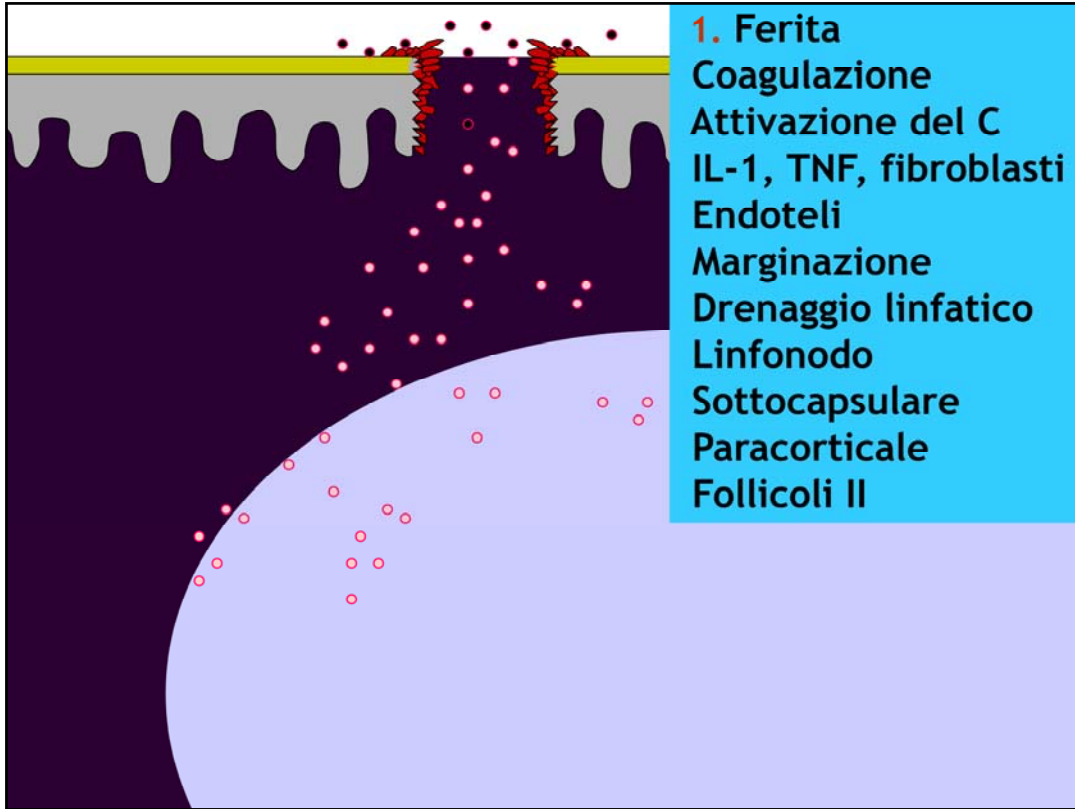
Il linfonodo è un organo a forma di fagiolo la cui funzione principale è quella di filtrare la linfa e di concentrare gli antigeni in modo che possano essere riconosciuti dai linfociti. Il linfonodo in condizioni fisiologiche ha una dimensione di pochi millimetri. Ciascun linfonodo è circondato da una capsula costituita da tessuto connettivo e da un punto di vista strutturale esso è formato dalla corteccia (parte più esterna), dalla regione paracorticale (parte intermedia) e dalla regione midollare (parte interna). Dal margine convesso arrivano al linfonodo i vasi linfatici afferenti, dal margine concavo, detto anche ilo del linfonodo, partono invece i vasi linfatici efferenti.



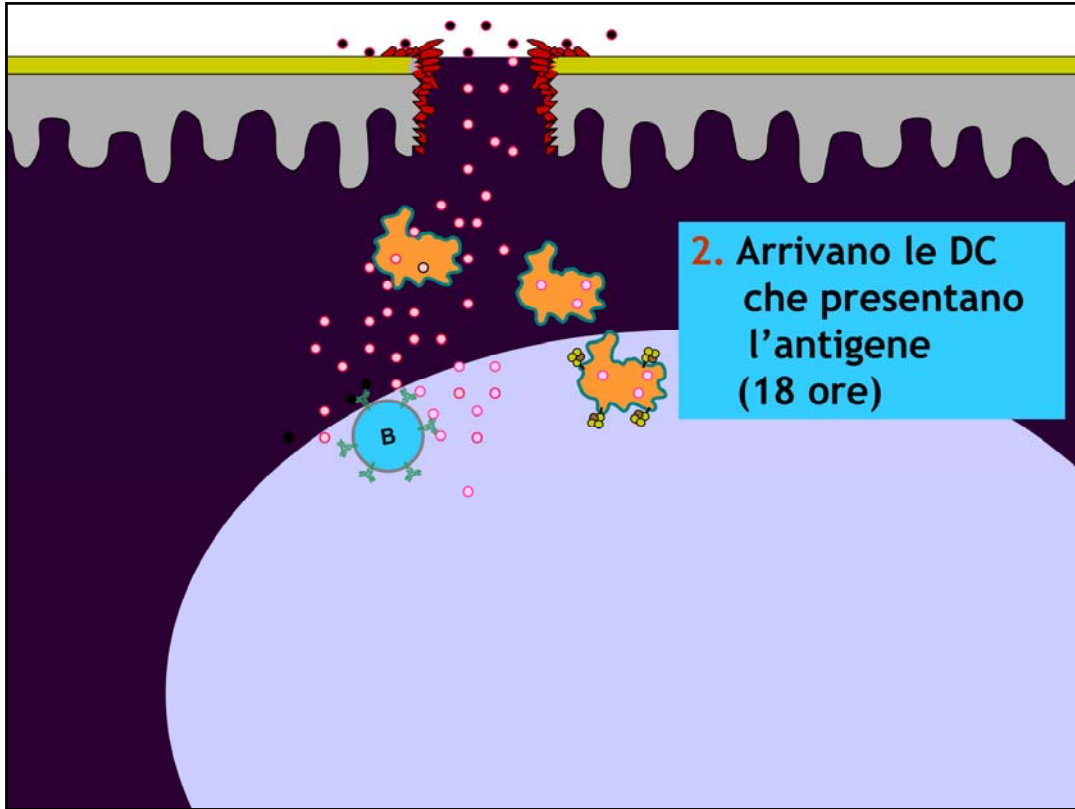
I linfociti B e T vergini entrano ed escono dai linfonodi attraverso capillari specializzati che prendono il nome di venule ad endotelio alto.

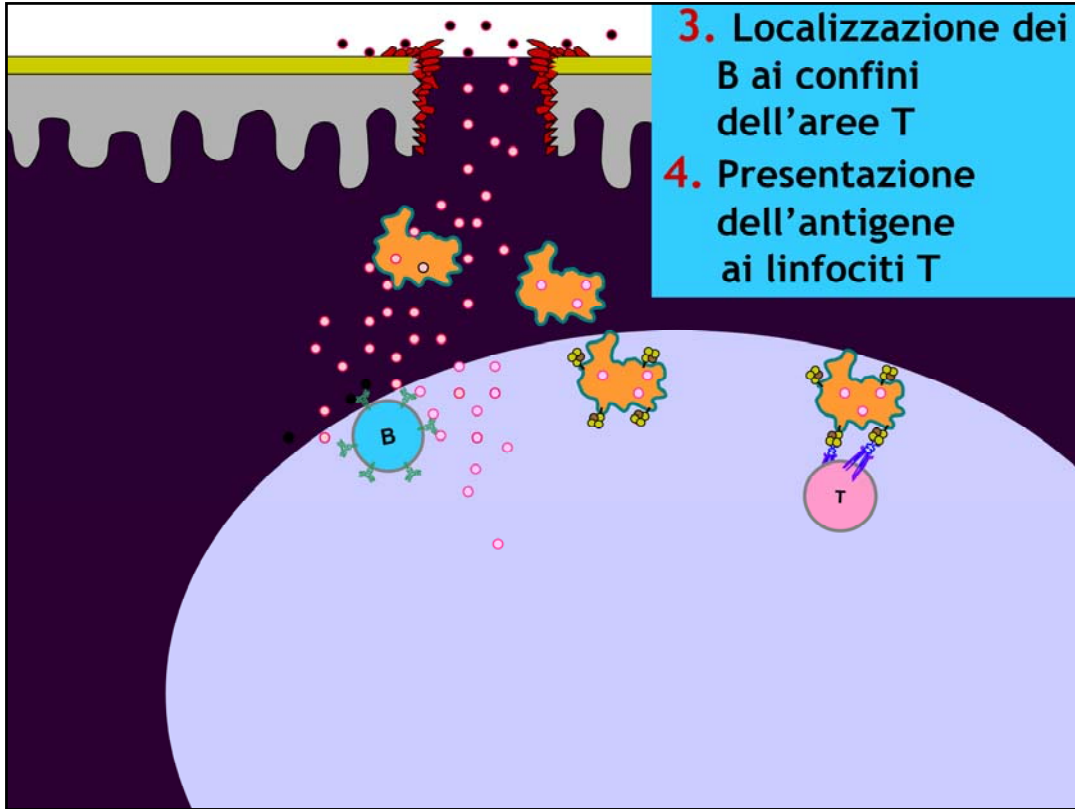


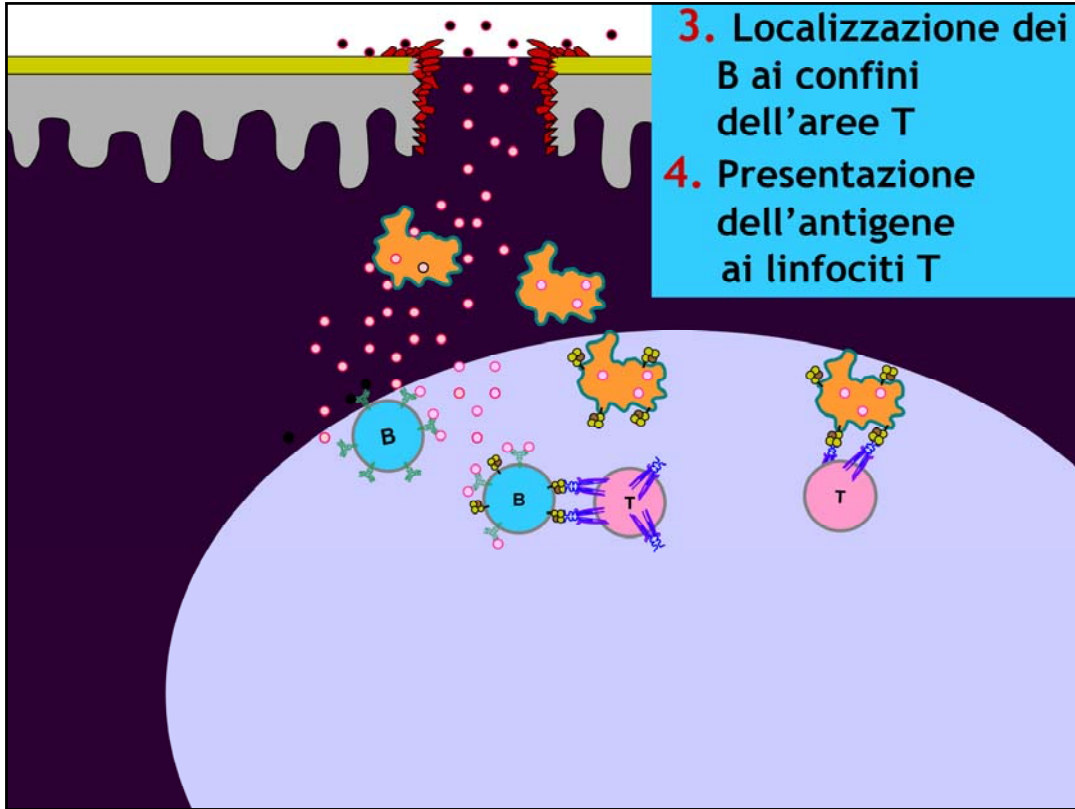
I linfociti sono localizzati all'interno del linfonodo. Nella regione corticale, vi è la presenza di tanti follicoli linfatici che sono aree in cui si trovano i linfociti B (aree B-dipendenti). Tra un follicolo e l'altro ci sono sempre dei linfociti, non organizzati in follicoli, che rappresentano invece aree in cui sono localizzati i linfociti T (aree T-dipendenti). I linfociti che si stabiliscono nei linfonodi hanno già acquisito la loro immuno-competenza a "scuola" (nel midollo e nel timo) e vengono qui solo ad espletare la loro funzione immunitaria. La produzione di linfociti aumenta quando il corpo è infettato e quindi i linfonodi sono ingrossati. In seguito ad infezione essi possono ingrossarsi e raggiungere dimensioni fino a 1-2 centimetri di diametro.

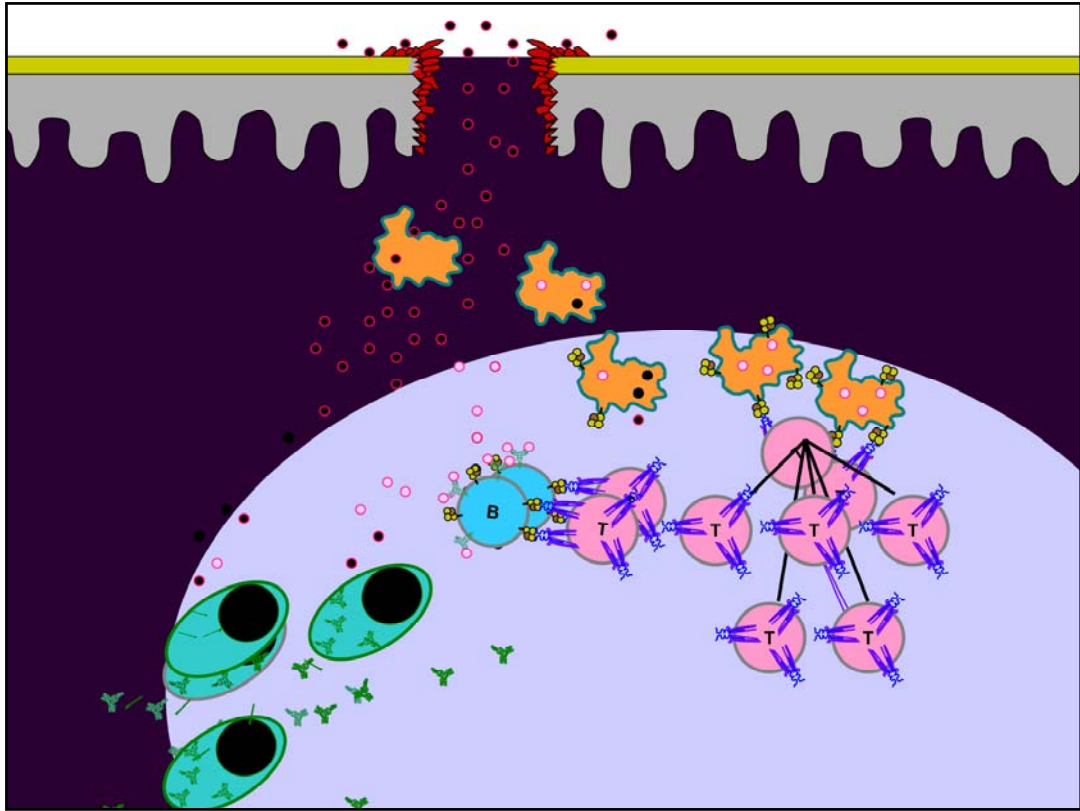


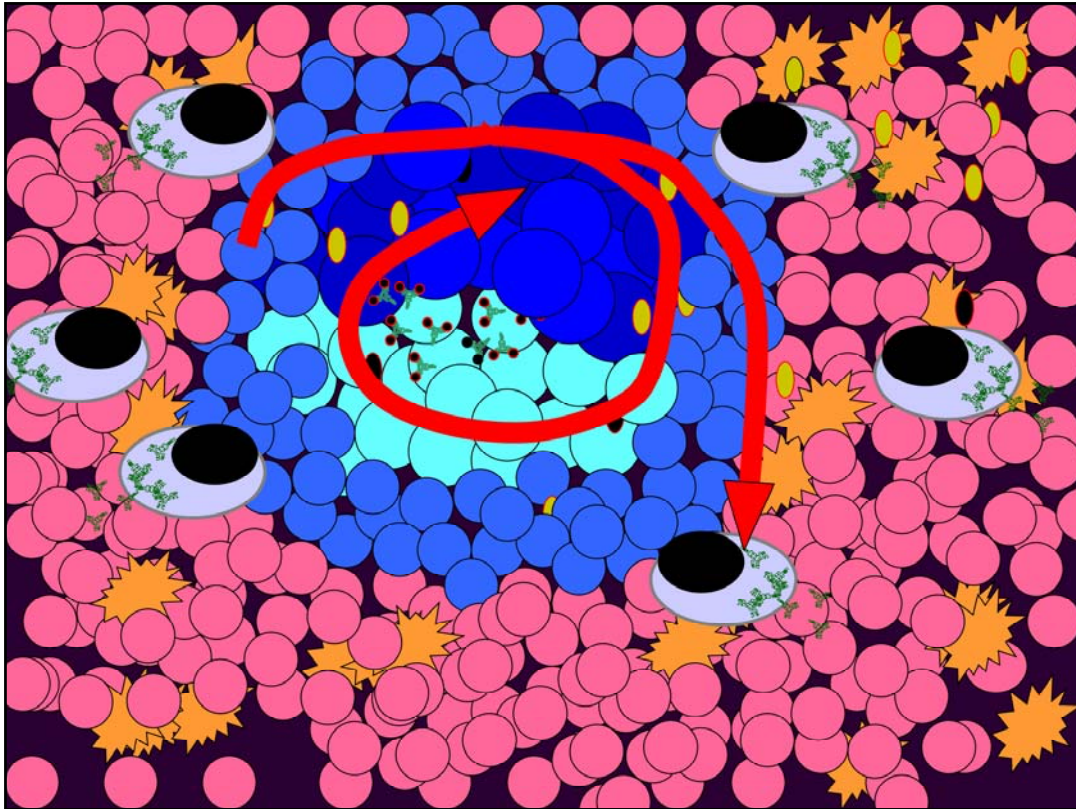
1. Ferita
Coagulazione
Attivazione del C
IL-1, TNF, fibroblasti
Endoteli
Marginazione
Drenaggio linfatico
Linfonodo
Sottocapsulare
Paracorticale
Follicoli II





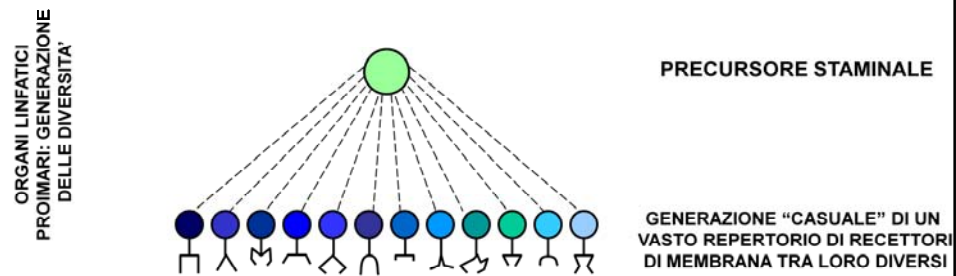






Durante la risposta immunitaria, nei linfonodi e nella milza si organizzano aggregati di cellule. In genere i linfociti T ed i macrofagi e le cellule dendritiche formano un'area che contorna una zona centrale dove si localizzano i linfociti B che rispondono all'antigene. In quest'area B si notano dei linfociti B inattivi, mentre al centro ci sono cellule B in attiva proliferazione. La zona con linfociti B in attiva proliferazione viene detta centro germinativo. Le cellule B in attiva proliferazione vanno incontro alla commutazione di classe delle immunoglobuline, fenomeno guidato dai segnali dati dalle citochine rilasciate dai linfociti T. Inoltre, nelle cellule in attiva proliferazione hanno luogo le mutazioni che cambiano l'affinità degli anticorpi che la cellula B produrrà una volta che si trasformerà in plasmacellula. La cellula B, in attiva proliferazione circola tra una zona più chiara del centro germinativo dove essa prolifera e va incontro alle mutazioni ed una zona più scura dove prova l'affinità dell'anticorpo mutato, e se questa non è alta, muore per apoptosi. Dopo alcuni cicli la cellula B si trasforma in plasmacellula, inizia a produrre grandi quantità di anticorpi ad alta affinità ed esce dal linfonodo per localizzarsi nel midollo.

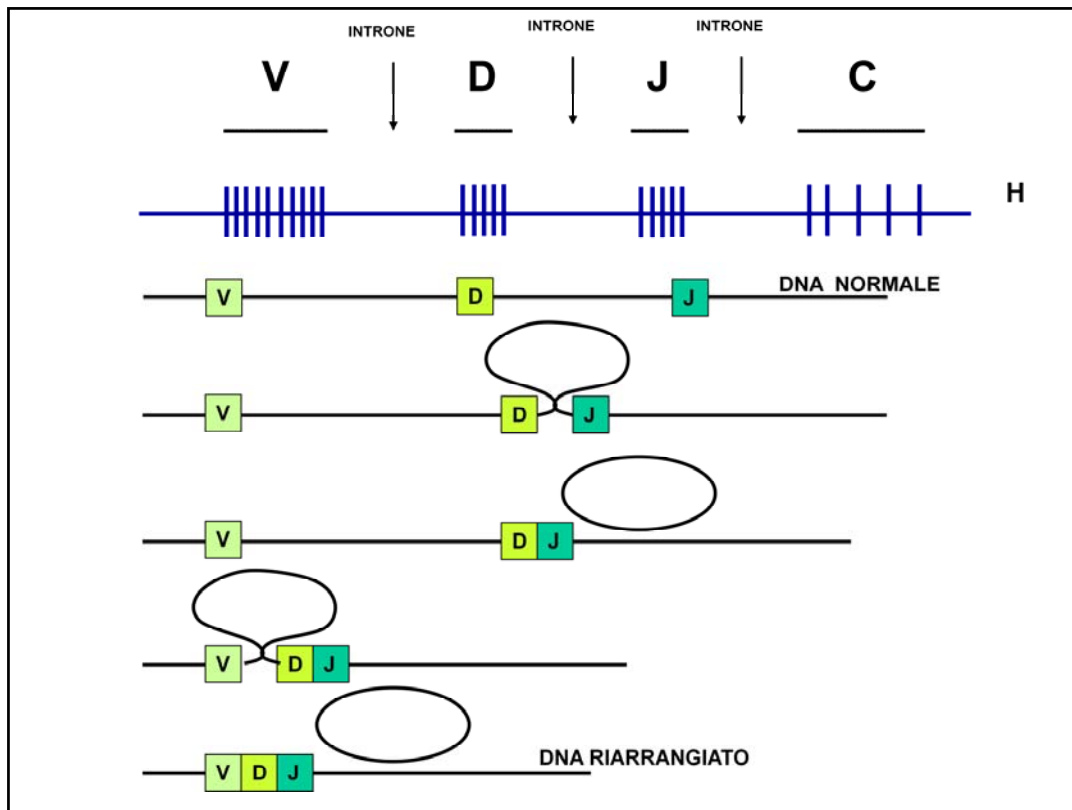
LA GENERAZIONE DELLE DIVERSITA' DEGLI ANTICORPI



I meccanismi con cui si genera il repertorio degli anticorpi sono analoghi a quelli visti per i TCR

Anche in questo caso durante la maturazione dei linfociti B si ricombinano i geni delle varie regioni della molecola anticorpale

Ogni linfocita B, così come ogni linfocita T, esprime sulla sua membrana plasmatica centinaia di copie di un unico tipo di recettore. La generazione delle diversità recettoriale avviene mediante un meccanismo noto con il nome di riarrangiamento genetico somatico. Questo meccanismo avviene in ogni linfocita B immaturo negli organi linfatici primari. Il risultato è la formazione di un recettore caratterizzato da una regione variabile specifica per un solo antigene. Gli eventi che portano alla produzione di un tipo recettoriale sono del tutto casuali e ogni individuo può produrre recettori diversi. L'insieme dei recettori prodotti da ciascun individuo costituisce il suo repertorio dei recettori di membrana.



Le regioni variabili degli anticorpi non sono codificate da un unico gene; nel nucleo esistono segmenti genici diversi codificanti la stessa regione variabile dell'immunoglobulina. In particolare, le regioni variabili delle catene leggere sono il risultato dell'avvicinamento di due segmenti genici differenti (segmento V e segmento J), mentre quelle delle catene pesanti sono il prodotto dell'avvicinamento di tre segmenti genici differenti (segmento V, segmento D e segmento J). Per la regione variabile della catena pesante esistono circa 45 segmenti genici V, circa 23 segmenti genici D e 6 segmenti genici J. Per la regione variabile della catena leggera ci sono invece circa 30 segmenti genici V e 4 o 5 segmenti genici J, a seconda che sia una catena leggera di tipo kappa o di tipo lambda. Durante lo sviluppo del linfocita B, questi segmenti genici vengono avvicinati tra loro in modo casuale in modo da formare un segmento genico VJ (catena leggera) o VDJ (catena pesante) in grado di codificare la regione variabile della catena recettoriale. A questo segmento viene poi avvicinato il segmento C che è quello che codifica per i domini costanti delle catene leggere e di quelle pesanti. Nel caso della catena pesante esistono segmenti genici di cinque tipi diversi (alfa, delta, epsilon, gamma e mu). Il tipo di segmento C scelto, determina la sottoclasse dell'anticorpo. La traduzione in proteine dei geni riarrangiati da origine alle proteine che costituiscono la catena pesante e quella leggera del BCR. Il riarrangiamento genetico somatico è un processo irreversibile in quanto prevede l'eliminazione del materiale genetico tra un segmento genico e l'altro; in questo modo, ogni linfocita che ha riarrangiato casualmente il suo BCR, può produrre solo un recettore con la stessa regione variabile. L'estrema variabilità recettoriale è dovuta oltre che alla scelta casuale dei segmenti genici utilizzati per dare origine al recettore, anche al fatto che nel nucleo esiste un enzima in grado di aggiungere in modo del tutto casuale alcuni nucleotidi tra un segmento e l'altro. Inoltre, anche gli errori di appaiamento delle sequenze determinano la produzione di proteine estremamente variabili. Per ultimo anche l'associazione casuale di catene pesanti e leggere aumenta ulteriormente la diversità del repertorio.